

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Cortiment 9 mg

tablety s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta obsahuje 9 mg budezonidu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Monohydrát laktózy 50 mg.

Obsahuje lecitín získaný zo sójového oleja.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s predĺženým uvoľňovaním

Biela až sivobiela, okrúhla, bikonvexná, filmom obalená gastrorezistentná tableta s priemerom približne 9,5 mm, hrúbkou približne 4,7 mm, označená na jednej strane "MX9".

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Cortiment je indikovaný u dospelých:

- na indukciu remisie u pacientov s miernym až stredne ťažkým stupňom akútnej ulceróznej kolitídy (Ulcerative Colitis, UC), keď liečba s 5-ASA nie je dostačujúca
- na indukciu remisie u pacientov s aktívnou mikroskopickou kolitídou (active microscopic colitis, MC)

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

Odporúčaná denná dávka na vyvolanie remisie je jedna 9 mg tableta ráno, po dobu až 8 týždňov.

Pri ukončení liečby môže byť prospešné postupné znižovanie dávky (podrobnejšie informácie o ukončení liečby, pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť tabliet Cortimentu u detí vo veku 0 – 18 rokov nie je dosiaľ preukázaná. Nie sú k dispozícii žiadne údaje, preto sa použitie u detí neodporúča, pokiaľ nebudú k dispozícii ďalšie údaje.

Starší pacienti

Neodporúča sa osobitná úprava dávkovania. Avšak skúsenosti s použitím Cortimentu u starších ľudí sú obmedzené.

Pacienti s poruchou funkcie pečene a obličiek

Cortiment 9 mg sa neštudoval u pacientov s poruchou funkcie pečene a obličiek, preto sa pri podávaní a monitorovaní lieku u týchto pacientov vyžaduje opatrnosť.

Spôsob podávania

Jedna tableta Cortimentu 9 mg sa podáva perorálne ráno, s jedlom alebo bez jedla. Tableta sa prehltá celá a zapíja pohárom vody a nesmie sa rozlomiť, rozdrviť alebo rozhrýzť, pretože film, ktorým je obalená, zabezpečuje predĺžené uvoľňovanie liečiva.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo, sójový olej, arašidový olej alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pri užívaní tabliet Cortimentu sa vyžaduje zvýšená opatrnosť u pacientov s infekciami, hypertenziou, diabetom mellitus, osteoporózou, peptickým vredom, glaukómom alebo kataraktou, alebo rodinnou anamnézou diabetu alebo glaukómu, alebo akýmkoľvek iným stavom, kedy použitie glukokortikoidov môže mať nežiaduci účinok.

Poruchy videnia

Poruchy videnia môžu byť hlásené pri systémovom a lokálnom použití kortikosteroidov. Ak sa u pacienta objavia symptómy, ako je rozmazané videnie alebo iné poruchy videnia, pacient má byť odporúčaný k oftalmológovi na posúdenie možných príčin, medzi ktoré môže patriť sivý zákal, glaukóm alebo zriedkavé ochorenia, ako je napríklad centrálna serózná chorioretinopatia (CSCR), ktoré boli hlásené po použití systémových a lokálnych kortikosteroidov.

Znížená funkcia pečene môže ovplyvniť elimináciu glukokortikoidov, vrátane budezonidu a zvýšiť systémovú expozíciu. Treba mať na zreteli možnosť výskytu systémových vedľajších účinkov. Potenciálne systémové účinky zahŕňajú glaukóm.

Pri ukončení liečby môže byť prospešné postupné znižovanie dávky podľa uváženia ošetrojúceho lekára.

Liečba Cortimentom vedie k zníženiu systémových hladín steroidov v porovnaní s konvenčnou perorálnou liečbou glukokortikoidmi. Pri zmene liečby inými steroidmi sa môžu prejavovať symptómy, ktoré sú charakteristické pre zmenu hladiny systémových steroidov. Niektorí pacienti sa môžu počas ukončovania liečby cítiť nedobre bližšie nešpecifikovaným spôsobom, napr. pociťujú bolesť svalov a kĺbov. V zriedkavých prípadoch sa dá očakávať celkový nedostatočný účinok kortikosteroidov sprevádzaný príznakmi ako únava, bolesť hlavy, nevoľnosť a vracanie. V týchto prípadoch je niekedy potrebné dočasne zvýšiť dávky systémových kortikosteroidov.

Pretože o kortikosteroidoch je známe, že majú imunologické účinky, súbežné užívanie tabliet Cortimentu pravdepodobne znižuje imunitnú odpoveď na vakcíny.

Treba sa vyvarovať súbežnému podávaniu ketokonazolu alebo iných silných CYP3A4 inhibítorov. Ak to nie je možné, časový interval medzi liečbami má byť čo najdlhší a tiež treba zvážiť zníženie dávky Cortimentu (pozri tiež časť 4.5). Po nadmernom prijme grapefruitového džúsu (ktorý inhibuje CYP3A4 aktivitu najmä v črevnej mukóze) sa zvyšuje systémová expozícia perorálneho budezonidu približne dvakrát. Podobne ako u iných liekov metabolizovaných primárne prostredníctvom CYP3A4 je potrebné vyhnúť sa pravidelnej konzumácii grapefruitu alebo grapefruitového džúsu súbežne s podávaním budezonidu (iné džúsy ako pomarančový džús alebo jablkový džús neinhibujú CYP3A4 aktivitu). Pozri tiež časť 4.5.

Cortiment tablety obsahujú lecitín (sójový olej). Ak je pacient precitlivený na arašidy alebo sóju, tento liek nesmie užívať.

Cortiment tablety obsahujú monohydrát laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Vo všeobecnosti platia pre kortikosteroidy nasledujúce upozornenia a opatrenia:

- Pri prechode z liečby systémovými kortikosteroidmi s vysokým systémovým účinkom sa pozorovala adrenokortikálna supresia.
- Potlačenie zápalovej odpovede a imunitného systému zvyšuje náchylnosť k infekciám.
- Kortikosteroidy môžu spôsobiť supresiu osi hypotalamus-hyofýza-nadoblička a znižovať odpoveď na stres. U pacientov, ktorí sa majú podrobiť chirurgickému zákroku alebo sú vystavení iným stresom, sa odporúča dodatočné podávanie systémových kortikosteroidov.
- Ovčie kiahne a osýpky môžu mať u pacientov užívajúcich perorálne glukokortikoidy veľmi ťažký priebeh. Na zabránenie možného prenosu vírusu je potrebná zvýšená opatrnosť u pacientov, ktorí ešte neprekonali tieto ochorenia v minulosti. Ak sa pacient nakazí alebo existuje podozrenie, že sa nakazil, treba uvažovať o znížení dávky alebo o ukončení liečby glukokortikosteroidmi podľa uváženia ošetrojúceho lekára.
- Systémové účinky steroidov sa môžu prejaviť najmä ak sa predpisujú vo vysokých dávkach a dlhodobo. Tieto účinky môžu zahŕňať Cushingov syndróm, adrenálnu supresiu, retardáciu rastu, zníženie minerálnej denzity kostí, kataraktu, glaukóm a veľmi zriedkavo širokú škálu psychických/behaviorálnych účinkov (pozri časť 4.8).
Zvýšená opatrnosť sa vyžaduje pri zvažovaní použitia systémových kortikosteroidov u pacientov s existujúcou alebo predchádzajúcou anamnézou ťažkých afektívnych porúch alebo ak sa takéto poruchy vyskytli u kohokoľvek z prvostupňových príbuzných. Nahradenie vysokého systémového účinku liečby kortikosteroidmi niekedy odhalí alergie, ako sú rinitída a ekzém, ktoré boli predtým maskované systémovými liekmi.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Budezonid je predovšetkým metabolizovaný prostredníctvom cytochrómu P450 3A4 (CYP3A4). Inhibítory tohto enzýmu sú napr. ketokonazol, intrakonazol, inhibítory HIV proteáz (vrátane liekov s obsahom kobicistátu) a grapefruitový džús. Predpokladá sa, že súbežná liečba s CYP3A inhibítormi niekoľkokrát zvýši systémovú expozíciu budezonidu a riziko systémových vedľajších účinkov (pozri časť 4.4). Kombinácii sa treba vyhnúť, ak prínos neprevyšuje zvýšené riziko vzniku systémových vedľajších účinkov kortikosteroidov. V takomto prípade treba pacientov sledovať z hľadiska systémových vedľajších účinkov kortikosteroidov. Ak sú liečby kombinované, časový interval medzi dávkovaním kombinovanej liečby má byť čo najdlhší a je potrebné zvážiť zníženie dávky budezonidu. Je nepravdepodobné, že budezonid inhibuje iné lieky metabolizované prostredníctvom CYP3A4, pretože budezonid má nízku afinitu k enzýmom.

Súbežná liečba liekmi indukujúcimi CYP3A4, ako je karbamazepín, môže znížiť expozíciu budezonidu, čo si môže vyžadovať zvýšenie dávky.

Významné riziko pre určitých pacientov môžu predstavovať interakcie kortikosteroidov so srdcovými glykozidmi (zvýšený účinok z dôvodu znížených hladín draslíka) a diuretikami (zvýšená eliminácia draslíka).

Zvýšené plazmatické hladiny a zvýšený účinok kortikosteroidov sa pozorovali tiež u žien liečených estrogénmi a kontraceptívnymi steroidmi, ale žiaden takýto účinok sa nepozoroval pri súbežnom užívaní budezonidu a nízkych dávok kombinovaných perorálnych kontraceptív.

Hoci nie sú žiadne štúdie, súbežné užívanie cholestyramínu alebo antacid spolu s inými liekmi môže znížiť absorpciu budezonidu. Preto sa tieto lieky nemajú užívať v rovnakom čase, ale najmenej s odstupom dvoch hodín.

Omeprazol v odporúčaných dávkach neovplyvňuje farmakokinetiku perorálneho budezonidu, pričom cimetidín má slabý, ale klinicky nevýznamný účinok.

Keďže môže byť potlačená funkcia nadobličiek, ACTH stimulačný test na diagnostikovanie insuficiencie hypofýzy môže vykazovať falošné výsledky (nízke hodnoty).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Údaje o použití inhalovaného budezonidu u veľkého počtu tehotných žien nepreukázali žiadne nežiaduce účinky. Napriek tomu, že nie sú k dispozícii údaje o expozícii tehotných žien po užití perorálneho budezonidu, biodostupnosť po perorálnom podaní je nízka. V skúškach na zvieratách, pri vysokých expozíciách, sa dokázalo škodlivé pôsobenie kortikosteroidov (pozri časť 5.3). Cortiment sa má používať počas tehotenstva len v prípadoch, keď potenciálny úžitok z liečby prevyšuje možné riziko pre plod.

Dojčenie

Budezonid sa vylučuje do materského mlieka.

Udržiavacia liečba inhalačným budezonidom (200 alebo 400 mikrogramov dvakrát denne) u dojčiacich žien s astmou vedie k zanedbateľnej systémovej expozícii budezonidu u dojčených detí.

Vo farmakokinetickej štúdií bola odhadovaná denná dávka dojčaťa 0,3 % dennej dávky matky pre obidve hladiny dávok a priemerná plazmatická koncentrácia u dojčaťa sa odhadla na 1/600 koncentrácií pozorovaných v plazme matiek za predpokladu úplnej perorálnej biologickej dostupnosti u dojčaťa.

Koncentrácie budezonidu vo vzorkách plazmy dojčiat boli všetky nižšie ako limit kvantifikácie. Na základe údajov s inhalačným budezonidom a skutočností, že budezonid vykazuje lineárne PK vlastnosti v intervaloch terapeutického dávkovania po inhalačnom, perorálnom a rektálnom podaní, sa pri terapeutických dávkach budezonidu očakáva, že expozícia u dojčených detí bude nízka. Tieto údaje podporujú kontinuálne používanie budezonidu, perorálne a rektálne, počas dojčenia.

Fertilita

Neexistujú žiadne údaje o účinku Cortimentu na fertilitu u ľudí. Nepreukázal sa žiadny účinok na fertilitu u potkanov po liečbe budezonidom.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nevykonalí sa žiadne štúdie o účinku Cortimentu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri riadení motorového vozidla alebo obsluhu strojov treba vziať do úvahy, že občas sa môžu objaviť závraty a únava (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce reakcie hlásené v klinických skúšaníach s Cortimentom sú uvedené v tabuľke 1. Nežiaduce reakcie hlásené pre terapeutickú triedu sú uvedené v tabuľke 2. V klinických skúšaníach fázy II a III bol výskyt nežiaducich účinkov Cortimentu tabliet, v odporúčanej dávke 9 mg/deň, porovnateľný s placebom. Väčšina nežiaducich účinkov bola miernej až stredne silnej intenzity a nemala závažný charakter.

Hlásené nežiaduce reakcie sú uvedené podľa nasledujúcej frekvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$).

Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie spôsobené Cortimentom hlásené počas klinických skúšaní vo viac ako jednom prípade (N = 255)

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedRA	Preferovaný výraz pre označenie nežiaducej reakcie na liek	
	Časté	Menej časté
Infekcie a nákazy		chrípka
Poruchy krvi a lymfatického systému		leukocytóza
Psychické poruchy	nespavosť	zmeny nálady
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	závraty
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nevoľnosť, bolesť hornej časti brucha, distenzia brucha, bolesť brucha, sucho v ústach, dyspepsia	flatulencia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	akné	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	myalgia	bolesť chrbta, svalové kŕče
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	únava	periférny edém
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zníženie kortizolu v krvi	

Tabuľka 2 Udalosti hlásené pre terapeutickú triedu (črevné protizápalové liečivá, kortikosteroidy na lokálne použitie, budezonid)

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedRA	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé
Poruchy imunitného				anafylaktická

systému				reakcia
Poruchy endokrinného systému	Cushingoidné črty			spomalenie rastu u detí*
Poruchy metabolizmu a výživy	hypokaliémia			
Psychické poruchy	zmeny správania ako sú nervozita, nespavosť, zmeny nálady; depresia	psychomotorická hyperaktivita, úzkosť	agresia	
Poruchy nervového systému		tremor		
Poruchy oka			katarakta vrátane subkapsulárnej katarakty, glaukóm, rozmazané videnie (pozri tiež časť 4.4)	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	palpitácie			
Poruchy gastrointestinálneho traktu	dyspepsia			
Poruchy kože a podkožného tkaniva	kožné reakcie (žihľavka, exantém)		ekchymóza	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	svalové kŕče			
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	poruchy menštruácie			

*Cortiment sa neodporúča používať u detí (pozri časť 4.2)

Väčšinu nežiaducich udalostí uvedených v tomto SmPC možno tiež očakávať pri liečbe s inými glukokortikoidmi.

Môžu sa objaviť vedľajšie účinky typické pre systémové kortikosteroidy (napr. Cushingoidné črty a spomalenie rastu). Tieto vedľajšie účinky závisia od dávky, dĺžky liečby, súbežného alebo predchádzajúceho užívania kortikosteroidov a individuálnej senzitivity.

Pediatrická populácia

Nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenie na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Vzhľadom na nízku systémovú dostupnosť Cortimentu tabliet sa očakáva, že akútne predávkovanie, dokonca aj pri vysokých dávkach, nevedie k akútnej klinickej kríze. Pre prípad akútneho

predávkovania nie je dostupné špecifické antidotum. Liečba pozostáva z podpornej a symptomatickej liečby.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: črevné protizápalové liečivá, kortikosteroidy na lokálne použitie
ATC kód: A07EA06

Mechanizmus účinku

Presný mechanizmus účinku budezonidu v liečbe ulceróznej kolitídy a mikroskopickej kolitídy nie je úplne známy. Vo všeobecnosti budezonid inhibuje mnohé zápalové procesy, vrátane produkcie cytokínu, aktivácie zápalových buniek a expresie adhézných molekúl na endoteliálne a epiteliálne bunky. V dávkach klinicky ekvivalentných prednizolónu, budezonid preukazuje podstatne nižšiu supresiu osi hypotalamus-hypofýza-nadoblička a má nižší vplyv na zápalové markery.

Údaje z klinických farmakologických a farmakokinetických štúdií naznačujú, že mechanizmus účinku Cortimentu tabliet je založený na lokálnom pôsobení v čreve.

Farmakodynamické účinky

Špeciálna technológia výroby (MMX extended release technology) je charakterizovaná multi-matrixovou štruktúrou pokrytou gastrorezistentnou vrstvou, ktorá sa rozpúšťa v črevných tekutinách pri pH vyššom ako 7.

Keď sa podá dávka lieku, gastro-protéktívna vrstva ju chráni počas tranzitu žalúdkom a duodenom až po dolnú časť tráviaceho traktu. Po rozpustení protéktívnej vrstvy sa črevná tekutina dostáva do kontaktu s hydrofilnou matricou polymérov, ktorá začne napučiavať, pokiaľ sa nevytvorí viskózna gélová matrica. Rozpúšťadlo, ktoré penetruje do gélovej matrice, rozpustí liečivo z lipofilických matric. Budezonid sa potom uvoľňuje do tráviaceho traktu kontrolovanou rýchlosťou počas prechodu hrubým črevom.

Budezonid je glukokortikoid, ktorý sa používa na liečbu zápalových črevných ochorení. Má lokálnu protizápalovú aktivitu, ale neznižuje hladiny kortizolu v rovnakom rozsahu ako systémové glukokortikoidy.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Ulcerózna kolitída:

Vykonali sa dve randomizované kontrolované skúšania fázy III, ktoré zahŕňali 1 022 dospelých pacientov s ľahkou až stredne ťažkou akútnou ulceróznou kolitídou (UC). Dvestopäťdesiatpäť (255) pacientov sa liečilo Cortimentom 9 mg/deň 8 týždňov. Títo pacienti sa predtým buď neliečili (42 % ITT) alebo ich liečba 5-ASA zlyhala (58 % ITT). Na preukázanie citlivosti použitej metódy obidve štúdie zahŕňali referenčné rameno, mesalazín (Asacol) a budezonid (Entocort). V obidvoch štúdiách bola remisia definovaná podľa skóre UCDAI (Ulcerose Colitis Disease Activity Index) ≤ 1 , s počtom bodov 0 pre krvácanie z konečníka a frekvenciu stolice, normálnu mukózu (bez friability) a znížením ≥ 1 bod v endoskopickom náleze.

Účinok Cortimentu 9 mg tabliet na primárny cieľ:

Štúdia	Cortiment 9mg tablety	Placebo	P=
	Remisia %	Remisia %	
Štúdia CB-01-02/01	17,9	7,4	0,0143

Štúdia CB-01-02/02	17,4	4,5	0,0047
--------------------	------	-----	--------

V oboch štúdiách sa dosiahol štatistický rozdiel medzi Cortimentom 9 mg a placebom a rozdiel oproti placebo bol 10,4 % a 12,9 %, v tomto poradí.

5-ASA je štandardom pre liečbu ochorenia s miernou až strednou aktivitou. Nie sú dostupné výsledky priameho porovnania Cortimentu oproti 5-ASA. Preto je potrebné potvrdiť jeho miesto v terapeutickom schéme. Niektorí pacienti môžu mať prospech z úvodnej liečby Cortimentom.

Dôkazy pre indikáciu mikroskopickej kolitídy (kolagénovej kolitídy a lymfocytovej kolitídy) sú uvedené nižšie. Tento dôkaz pochádza zo štúdií s budezonidom v lieku Entocort. Systémová dostupnosť tohto lieku je podobná ako v prípade budezonidu v lieku Cortiment (pozri časť 5.2).

Kolagénova kolitída:

Dve randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované indukčné štúdie v trvaní šesť a osem týždňov skúmali klinické a histologické účinky budezonidu v dávke 9 mg / deň pri liečbe kolagénovej kolitídy. V prvej štúdií bolo 23 pacientov randomizovaných na liečbu budezonidom 9 mg/deň a 22 pacientov na placebo počas 6 týždňov. Miera klinickej remisie bola signifikantne vyššia ($p < 0,001$) v skupine s budezonidom ako v skupine s placebom 86,9% oproti 13,6%. Histologické zlepšenie sa pozorovalo u 14 pacientov v skupine s budezonidom (60,9%) a u jedného pacienta v skupine s placebom (4,5%; $p < 0,001$). V druhej štúdií bolo 10 pacientov randomizovaných do skupiny liečenej budezonidom počas 8 týždňov (9 mg/deň 4 týždne, 6 mg/deň 2 týždne a 3 mg/deň 2 týždne) a desať pacientov dostávalo placebo. Všetkých 10 pacientov dostávajúcich budezonid malo klinickú odpoveď v porovnaní s dvoma v skupine s placebom ($p < 0,001$). Dve otvorené štúdie (počiatočná fáza randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných udržiavacích štúdií) skúmali účinnosť budezonidu 9 mg/deň počas 6 týždňov. V prvej štúdií dosiahlo 46 pacientov (96%) klinickú remisiu v priebehu 2–30 (priemerne 6,4) dní s výrazným zlepšením konzistencie stolice. V druhej štúdií zo 42 pacientov, ktorí začali štúdiu, bolo v 6. týždni v klinickej remisii 34 pacientov (81%) (priemerná frekvencia stolice tri alebo menej denne).

Lymfocytová kolitída:

Dôkazy pre túto indikáciu sú obmedzené. Jedna randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia sa uskutočnila s 15 pacientmi s lymfocytovou kolitídou. Jedenásť osôb bolo liečených budezonidom 9 mg/deň a štyria pacienti dostávali placebo počas 8 týždňov. Klinická odpoveď (definovaná ako najmenej 50% zlepšenie frekvencie pohybu čriev) sa pozorovala u 25% v skupine s placebom oproti 91% v skupine s budezonidom ($p = 0,03$).

Pediatrická populácia

Cortiment sa neštudoval u detí.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní jednoduchej mikronizovanej zlúčeniny sa zdá absorpcia úplná. Veľká časť lieku, ktorý nie je upravený do liekovej formy, sa absorbuje v ileu a vzostupnej časti hrubého čreva.

Systémová dostupnosť budezonidu po jednorazovom podaní tabliet Cortimentu zdravým dobrovoľníkom bola porovnávaná s Entocortom a výsledok bol podobný, približne 10 % v dôsledku first pass metabolizmu v pečeni. Maximálne koncentrácie budezonidu v plazme sú približne 1,3 - 1,8 ng/ml 13 - 14 hodín po podaní. Súbežné podanie tabliet Cortimentu s jedlom nemalo klinicky relevantný účinok na absorpciu. Bolo preukázané, že pri opakovaných dávkach nie je pravdepodobnosť akumulácie liečiva.

Distribúcia

Budezonid má veľký distribučný objem (približne 3 l/kg). Väzba na plazmatické bielkoviny je približne 85 – 90 %.

Biotransformácia

Budezonid sa intenzívne metabolizuje v pečeni na metabolity s nízkou glukokortikoidnou aktivitou. Glukokortikoidná aktivita hlavných metabolitov, 6 β -hydroxybudezonidu a 16 α -hydroxyprednizolónu je menšia ako 1 % aktivity budezonidu. Metabolizmus budezonidu je primárne sprostredkovaný CYP3A4, podskupinou cytochrómu P450.

Eliminácia

Rýchlosť eliminácie budezonidu je limitovaná rýchlosťou absorpcie. Budezonid má vysoké hodnoty systémového klírensu (približne 1,2 l/min).

Pediatrická populácia

Nie sú k dispozícii žiadne údaje alebo skúsenosti ohľadom farmakokinetiky tabliet Cortimentu u detí.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinická toxikologická a toxikokinetická premost'ujúca štúdia porovnávajúca Cortiment tablety s existujúcou liekovou formou budezonidu s riadeným uvoľňovaním (Entocort[®] EC 3 mg kapsuly, AstraZeneca) u opíc rodu *Cynomolgus* potvrdila, že Cortiment tablety spôsobujú oneskorenie v dosiahnutí vrcholu expozície a znižujú celkovú expozíciu v porovnaní s existujúcou liekovou formou budezonidu, zatiaľ čo toxikologický profil sa zachováva.

Predklinické údaje preukázali, že budezonid vyvoláva menej závažné alebo podobné účinky ako iné glukokortikoidy, ako sú zvýšenie telesnej hmotnosti, atrofia nadobličiek a týmsu a vplyv na počet bielych krviniek. Rovnako ako u iných glukokortikoidov, v závislosti na dávke a od dĺžky liečby a daného ochorenia, môžu byť tieto steroidné účinky relevantné aj pre ľudí.

Budezonid nemal žiaden účinok na fertilitu u potkanov. Zistilo sa, že u gravidných potkanov a králikov, budezonid, podobne ako ostatné glukokortikosteroidy, spôsobuje smrť plodu a abnormality vývoja plodu (menší počet mláďat, vnútromaternicová retardácia rastu plodu a abnormality kostry). Uvádza sa, že niektoré glukokortikoidy spôsobujú rázštep podnebia u zvierat. Význam týchto nálezov pre ľudí nebol preukázaný (pozri časť 4.6).

Budezonid nemal mutagénne účinky v mnohých *in vivo* a *in vitro* testoch. V štúdiách na potkanoch liečených dlhodobo budezonidom sa pozoroval mierne zvýšený počet bazofilných ložísk v pečeni a v karcinogénnych štúdiách zvýšený výskyt primárnej hepatocelulárnej neoplázie, astrocytóm (u samiček potkanov) a nádorov prsných žliaz (u samičiek potkanov). Tieto nádory sú pravdepodobne v dôsledku aktivácie špecifických steroidných receptorov, zvýšenej metabolickej záťaže a anabolických účinkov na pečeň. Uvedené účinky sú známe tiež zo štúdií na potkanoch s inými glukokortikosteroidmi, a preto predstavujú skupinový efekt u tohto druhu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

kyselina stearová (E570)

lecitín (sója) (E322)

mikrokryštalická celulóza (E460)

hydroxypropylcelulóza (E463)

monohydrát laktózy

koloidný oxid kremičitý bezvodý (E551)
stearan horečnatý (E470b)

Obal'ovacia vrstva

kyselina metakrylová s metylmetakrylátom 1:1, kopolymér
kyselina metakrylová s metylmetakrylátom 1:2, kopolymér
mastenec (E553b)
oxid titaničitý (E171)
trietylcitrát

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Tablety sú balené v polyamid/alumínium/PVC blistroch s pretlačacou fóliou a blistre sú vložené do papierovej škatuľky.

Balenie obsahuje 10, 20, 30, 50, 60 alebo 80 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

FERRING Slovakia s.r.o.
Pievozská 4D, Blok E
821 09 Bratislava
Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

56/0406/14-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. decembra 2014

Dátum posledného predĺženia registrácie: 24. augusta 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2021